

УДК 612.24.015.11:615.274:616.248]-019-08

М. С. Рєгєда, М. А. Колішецька

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ЛЕГЕНЯХ МОРСЬКИХ СВИНОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

В експерименті на морських свинках показано, що бронхіальна астма (БА) супроводжується порушенням функціонального стану про- та антиоксидантної систем. У роботі встановлено зростання дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, зниження активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази в легенях морських свинок, особливо виражене на 33-тю добу експериментальної БА. Виявлено антиоксидантну коригувальну дію тіотриазоліну на вказані показники при БА.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, тіотриазолін.

ВСТУП. Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем [1]. Особливе значення в патогенезі БА має окисний стрес, основною причиною якого є дисбаланс у системі “оксиданти–антиоксиданти”, що проявляється надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і послабленням ефективності антиоксидантного захисту [8, 12]. Внаслідок окисного стресу виникають різноманітні пошкодження у зв'язку з надмірним виділенням в організмі АФК, що ініціює пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків [8, 11]. Встановлено, що біологічна активність АФК пов'язана із синтезом простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксану з участю в метаболізмі білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, глікозаміногліканів і в регуляції клітинної проникності та рецепторної функції мембран [1, 8]. При цьому пошкоджувальний ефект спостерігають лише за умов інтенсивного утворення АФК і порушення стану антиоксидантної системи (АОС), що багато в чому залежить від визначення буферної ємності про- та антиоксидантної систем [4].

Оксиданти та антиоксиданти мають велике значення для життєдіяльності організму в підтриманні певного балансу між процесами утворення та розпаду пероксидних сполук [4]. Про роль порушення рівноваги про- та антиоксидантних систем у розвитку захворювань

органів дихання в останні роки з'явилися нові повідомлення, які підтверджують важливе значення процесів ПОЛ у розвитку хронічної патології легень, зокрема бронхіальної астми [9].

У нормі відбувається дезактивація продуктів ПОЛ за допомогою системи антиоксидантного захисту, однак при БА не спостерігають повної її нормалізації [11], що може бути причиною недостатньої ефективності базисної протизапальної терапії. Враховуючи те, що за допомогою тільки традиційного лікування не вдається досягти нормалізації показників ПОЛ-АОС [10], проблема їх корекції залишається відкритою і питання пошуку ефективних та безпечних препаратів є особливо актуальним [5]. У даному аспекті заслуговує на увагу вітчизняний препарат “Тіотриазолін”, що належить до групи кардіопротекторних засобів метаболічного типу дії і проявляє антиоксидантні, мембраностабілізуювальні, протипіщемічні та протизапальні властивості [2].

Метою дослідження було вивчити функціональний стан ПОЛ та АОС у легенях морських свинок за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми й оцінити ефективність застосування тіотриазоліну як антиоксидантного засобу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проводили на 72 морських свинках (самцях) масою 180–220 г, поділених

на 6 груп по 12 тварин у кожній. До 1-ї групи (контроль) входили інтактні морські свинки, до 2-ї – тварини з експериментальною БА (5-та доба), до 3-ї – морські свинки на 19-ту добу модельного процесу, до 4-ї – тварини з експериментальною БА (26-та доба), до 5-ї – мурчаки на 33-тю добу експерименту (до лікування тіотриазоліном) і до 6-ї – тварини з модельним процесом БА після застосування тіотриазоліну.

Експериментальну модель БА відтворювали на морських свинках за методом В. І. Бабича (1979). Для корекції порушень тваринам 6-ї групи вводили препарат “Тіотриазолін” із розрахунку 100 мг/кг внутрішньом’язово з 33-ї доби експерименту впродовж 10 днів. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Евтаназію морських свинок проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у легенях визначали за вмістом дієнових кон’югатів (ДК) за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мишкорудної (1989) [3] і малонового діальдегіду (МДА) за методом Е. Н. Коробейникової (1989) [6]. Ступінь активності АОС оцінювали за вмістом ферментів – супероксиддисмутази (СОД) за методом R. Fried (1975) [13], каталази (КТ) за методом R. Holmes, C. Masters (1970) [14] та глутатіонпероксидази (ГПО) за методом О. Г. Архипової (1988) [7]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні про- та антиоксидантної систем у легенях мурчаків при експериментальній БА було встановлено, що в усі досліджувані доби експерименту мали місце вірогідні зміни показників як вільнорадикального окиснення, так і антиоксидантного захисту порівняно з групою інтактних тварин. Також порівнювали одержані дані, що стосувались не лише груп тварин з БА і здорових морських свинок, але й різних дослідних груп тварин, які піддавались впливу антигенного чинника, зокрема тривалій його дії. Під час дослідження ДК було відзначено збільшення його концентрації на 15,4 % ($p \leq 0,05$) на 19-ту і на 37,6 % ($p \leq 0,05$) на 26-ту добу експерименту проти 5-ї доби модельного процесу БА. Далі, на 33-тю добу БА, встановлено ще активніше її зростання – на 76,5 % ($p \leq 0,05$) порівняно з мурчаками 2-ї групи.

Аналогічний напрямок мали зміни з боку іншого показника ліпопероксидації – малонового діальдегіду. Відзначено поступове його підвищення залежно від тривалості патологічного процесу: на 19-ту, 26-ту і 33-тю доби МДА збільшувався, відповідно, на 6 % ($p \leq 0,05$), 11,8 % ($p \leq 0,05$) і 24,7 % ($p \leq 0,05$) відносно групи мурчаків на 5-ту добу експерименту. Отже, результати досліджень ПОЛ у легенях за умов експериментальної БА свідчать про його поступову активізацію залежно від тривалості алергічного процесу, особливо найбільш виражену в мурчаків 5-ї групи (33-тя доба).

Аналіз рівня ферментної ланки АОС ми вивчали за допомогою супероксиддисмутази, каталази та пероксидази. Активність СОД у досліджуваному біологічному матеріалі (легені) на 19-ту добу БА зменшилась на 25,1 % ($p \leq 0,05$) порівняно з 5-ю добою експерименту. Регресія активності цього показника відбувалася і надалі – відповідно, на 41,2 % ($p \leq 0,05$) та 46 % ($p \leq 0,05$) на 26-ту і 33-тю доби експерименту порівняно з мурчаками 2-ї групи. Подібну тенденцію спостерігали і з боку іншого ферменту АОС – каталази. Відзначено поступове зниження даного показника залежно від тривалості патологічного процесу: на 19-ту, 26-ту і 33-тю доби, відповідно, на 16 % ($p \leq 0,05$), 39,2 % ($p \leq 0,05$) і 43,1 % ($p \leq 0,05$) відносно групи мурчаків на 5-ту добу експерименту.

Відносно ще одного показника антиоксидантної системи виявлено його суттєве зменшення в легенях у міру розвитку експериментальної БА. Зниження даного ферменту спостерігали на 19-ту (на 32,8 %, $p \leq 0,05$), 26-ту (на 39,1 %, $p \leq 0,05$) і 33-тю доби (на 51,6 %, $p \leq 0,05$) порівняно з 5-ю групою мурчаків.

Застосування тіотриазоліну, який має антиоксидантну, імуномодельную, мембраностабілізуючу дію, призводило до зниження вмісту ДК та МДА у легенях, відповідно, на 44,7 % ($p \leq 0,05$) і 31,8 % ($p \leq 0,05$) та зростання активності СОД на 30,9 % ($p \leq 0,05$), КТ на 28,7 % ($p \leq 0,05$) і ГПО ($p \leq 0,05$) порівняно з групою тварин, які не піддавались впливу цього препарату, що свідчить про позитивний його вплив на зазначені показники (рис.).

ВИСНОВКИ. 1. Дослідження окремих компонентів прооксидантної (ДК і МДА) і антиоксидантної (СОД, КТ і ГПО) систем у легенях в динаміці розвитку БА дозволило виявити надмірне утворення продуктів пероксидного окиснення ліпідів на тлі виснаження ферментативної ланки антиоксидантної системи, особливо в пізній період експерименту, що вказує

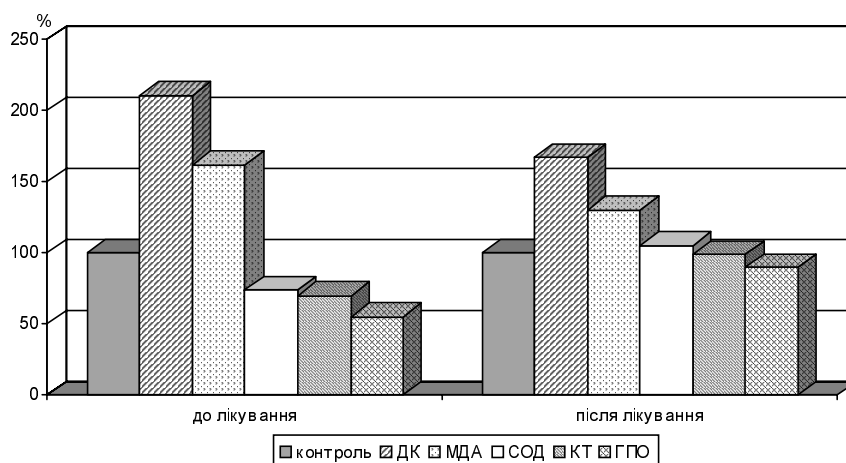


Рис. Вплив тіотриазоліну на рівень ПОЛ-АОС у легенях морських свинок у динаміці формування БА.

на суттєве порушення функціонального стану про- й антиоксидантної систем.

2. Результати проведеного лікування препаратом “Тіотриазолін” упродовж 10 днів показали достовірне пригнічення надмірної активності ліпопероксидації при одночасному підви-

щенні активності АОС у мурчаків при експериментальній БА. Це свідчить про його позитивний коригувальний ефект на зазначені вище показники порушених метаболічних процесів за умов розвитку цієї експериментальної моделі хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бронхіальна астма / [Регада М. С., Регада М. М., Фурдичко Л. О., Колішецька М. А.]. – 5-те вид., допов. та переробл. – Львів, 2012. – 147 с.
2. Вплив тіотриазоліну на стан про- та антиоксидантного балансу у м'яких тканинах пародонта за умов хронічного стресу / Г. В. Опанасенко, О. О. Гончар, С. Б. Французова [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – **15**, № 3, ч. 1 (59). – С. 246–249.
3. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. – К. : Здоров'я, 1989. – С. 170–171.
4. Зинь А. Р. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Р. Зинь // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 21–39.
5. Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селекшена с аскорбиновой кислотой / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Е. Л. Доровская, В. И. Марушков // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 18–21.
6. Коробейникова Е. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбиту-

ратовой кислотой / Е. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

7. Определение активности пероксидазы в крови. Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – С. 153.

8. Показники системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту при бронхіальній астмі середньої важкості, можливості їх корекції / М. В. Росток-Резнікова, М. І. Товт-Коршинська, М. М. Бугір [та ін.] // Лаб. діагностика. – 2010. – **2** (52). – С. 7–10.

9. Сарапук О. Р. Корекція перекисного окислення ліпідів та антиоксидантний захист у хворих на хронічний гастрит із секреторною недостатністю / О. Р. Сарапук, А. О. Клименко, В. В. Дзвонковська // Здоров'я України. – 2004. – № 91.

10. Таволжанская Т. В. Коррекция нарушений оксидантного статуса у больных бронхиальной астмой пожилого возраста / Т. В. Таволжанская, И. И. Горнинов // Аллергология и иммунология. – 2007. – № 8. – С. 96.

11. Чеснокова Н. П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Усп. совр. естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37–41.

12. Coleman J. D. The oxidative stress mediator hydroxynonenal is an intracellular agonist of the nuclear receptor peroxisome proliferator_activated receptor_β/δ (PPAR β/δ) / J. D. Coleman, K. S. Prabhu, J. T. Thompson // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – **42**.—P. 1155–1164.

13. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilii / R. Fried // Biochemie. – 1975. – **57**, № 5. – P. 657–660.

14. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. – 1970. – **11**, № 1. – P. 45–48.

М. С. Регада, М. А. Колишецкая
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ЛЕГКИХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Резюме

В эксперименте на морских свинках показано, что бронхиальная астма (БА) сопровождается нарушением функционального состояния про- и антиоксидантной систем. В работе установлено рост диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в легких морских свинок, особенно выраженное на 33 сутки экспериментальной БА. Обнаружено антиоксидантное корректирующее действие тиотриазолина на указанные показатели при БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система, тиотриазолин.

M. S. Reheda, M. A. Kolishetska
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF THIOTRIASOLINE ON THE STATE OF PRO- AND ANTIOXIDANT BALANCE IN THE LUNGS OF GUINEA-PIGS UNDER CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA

Summary

The experiment on guinea pigs showed that an bronchial asthma (BA) is accompanied by disturbance of prooxidant and antioxidant systems' functional condition. Increasing malonic dialdehyde, diene conjugates, decreasing of activity of superoxidedismutase, glutathionperoxidase and catalase had been determined in the lungs of guinea pigs in this research, especially expressed on the 33th day of experimental BA. Antioxidant correcting action of thiotriazoline upon the pointed out indices, in case of BA is revealed.

KEY WORDS: bronchial asthma, lipid peroxidation, antioxidant system, thiotriazoline.

Отримано 05.12.13

Адреса для листування: М. А. Колишецька, вул. Конотопська, 11, кв. 5, Львів, Україна, e-mail: marta.kolishetska@gmail.com